

図 4-8 ベラプロストナトリウム錠 (粉碎投与)

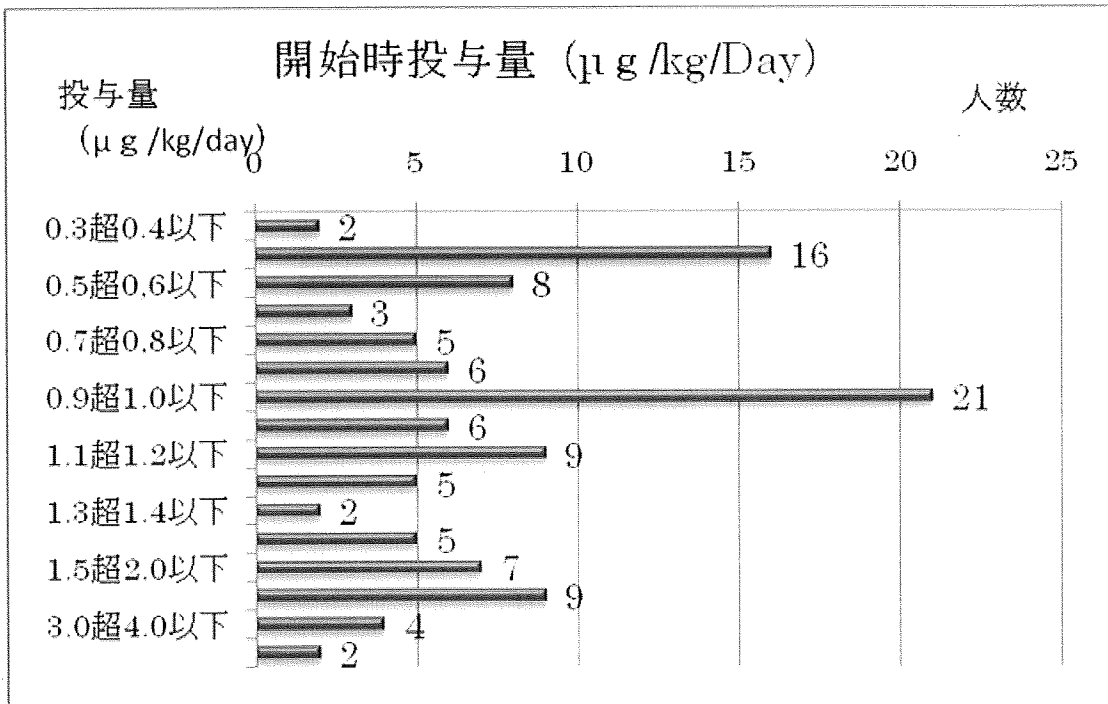


図 4-9 ベラプロストナトリウム錠 (粉碎投与)

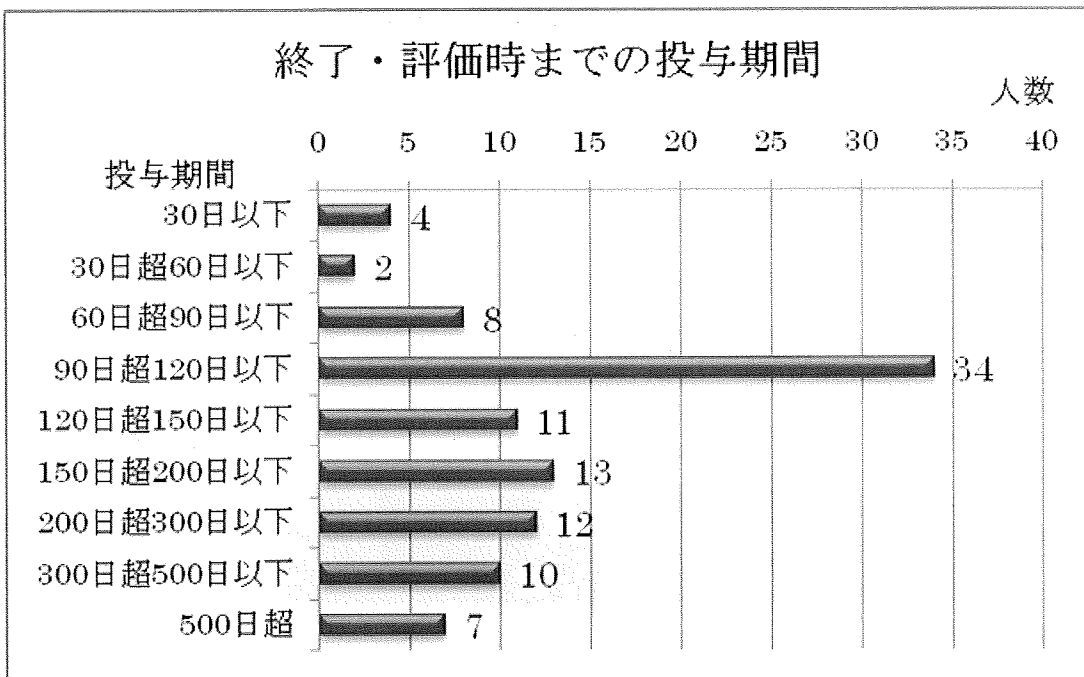


図 4-10 ベラプロストナトリウム錠 (粉砕投与)

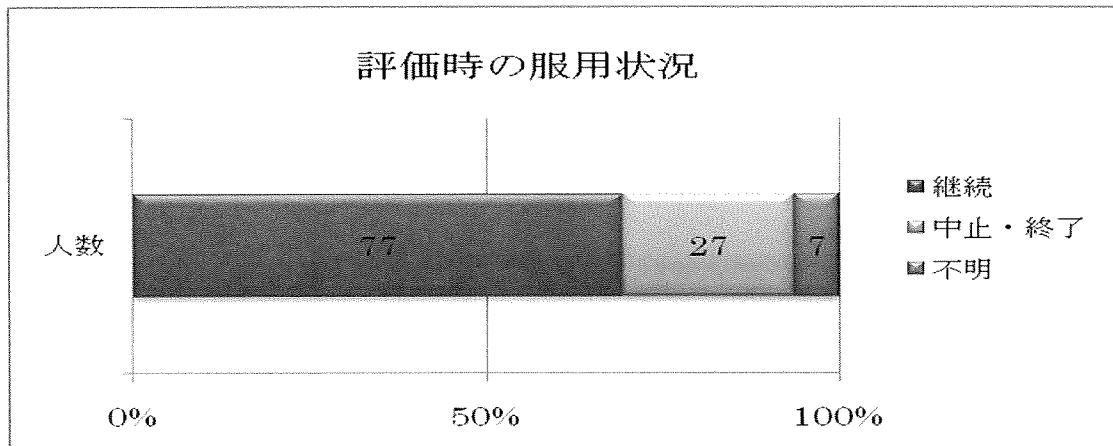


図 4-11 ベラプロストナトリウム錠 (粉砕投与)

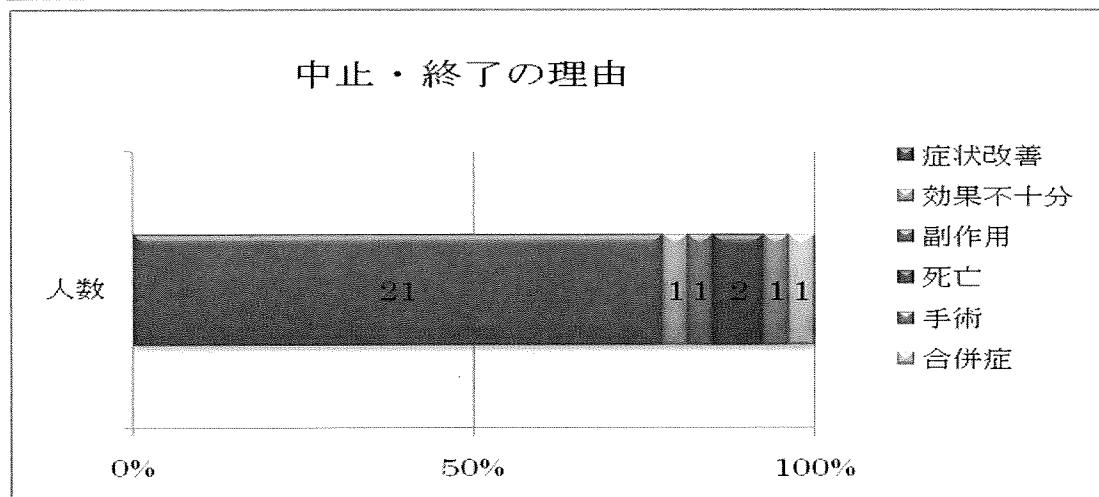


図 4-12 ベラプロストナトリウム錠 (粉砕投与)

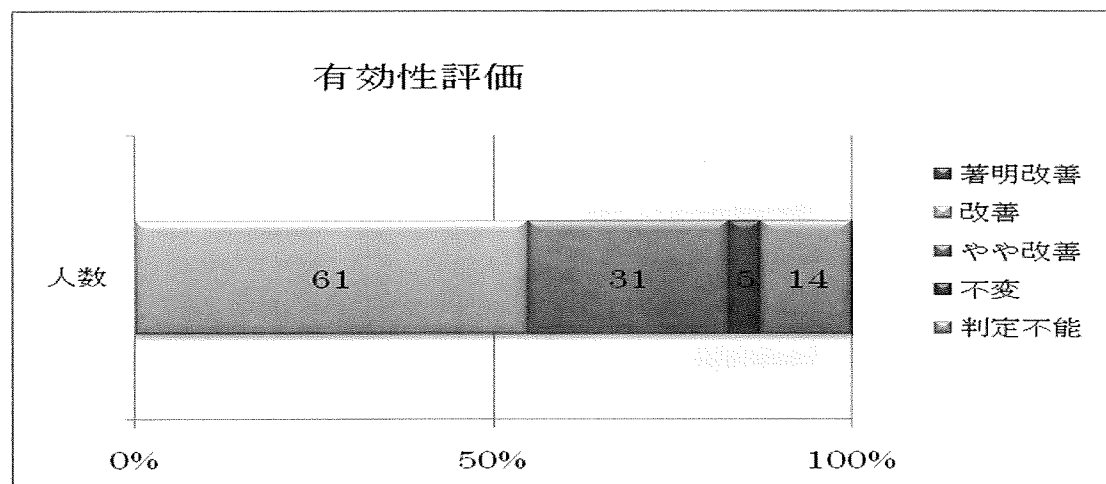


図 4-13 ベラプロストナトリウム錠（粉碎投与）

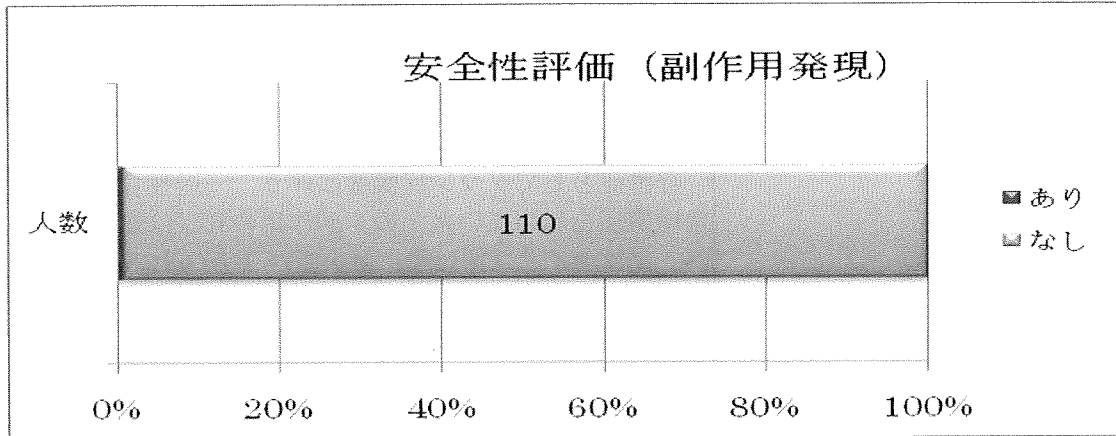
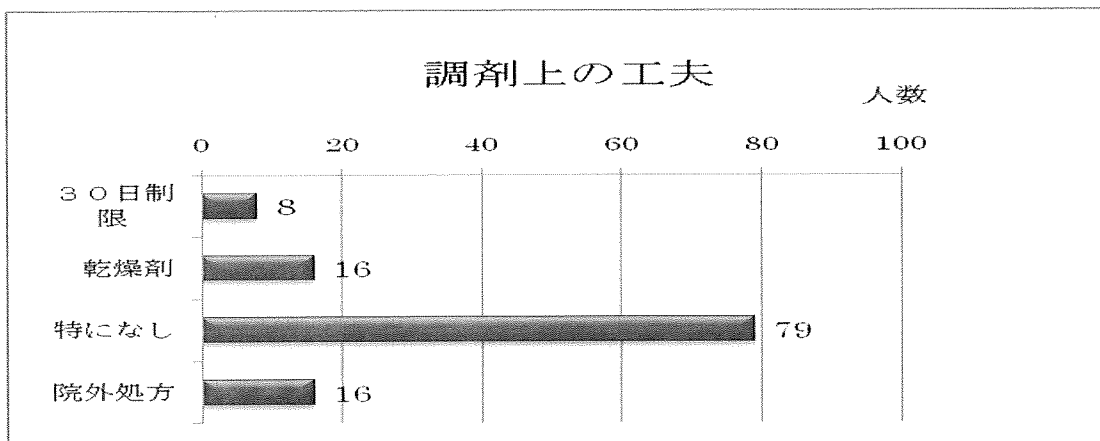


図 4-14 ベラプロストナトリウム錠（粉碎投与）



*30日調剤制限の8例は、乾燥剤添付も行われていた。

図 4-15 ベラプロストナトリウム錠（粉碎投与）

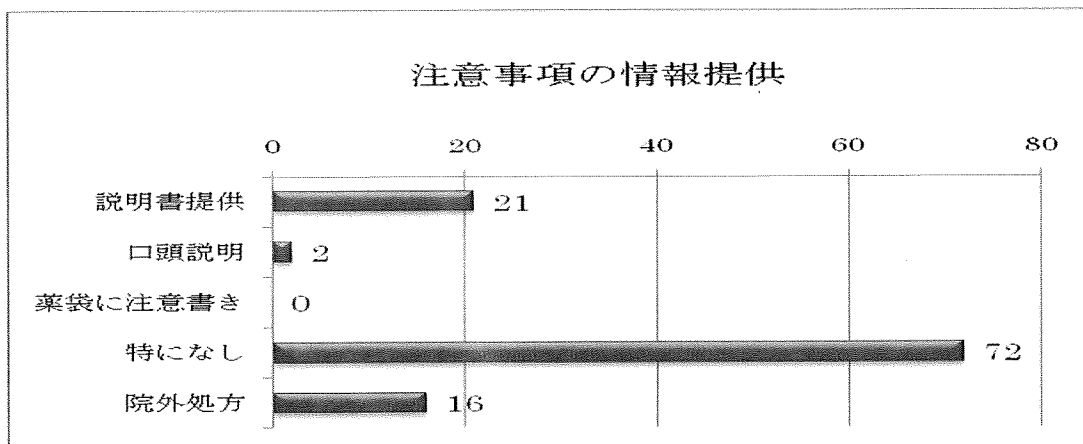


図4-16 ベラプロストナトリウム錠（粉碎投与）

副作用症例	
副作用名	血小板減少
重篤度・転記	重篤・回復
副作用詳細	合併症としてダウン症候群に伴う、一過性骨髄異常増殖症を認めていたため、副作用の判定は難しいが、プロサイリン開始後に血小板が1万/ μ L以下になり、輸血を行っても血小板の減少が継続した。骨髄異常増殖症は軽快傾向となった後も血小板低下を認めた。プロサイリン中止後、血小板数は輸血を行わなくても増加傾向となり関連性が疑われた。
発現後の調査薬	中止
年齢・体重	0歳・3.4kg
1日投与量	3.0 μ g～4.5 μ g
発現までの日数	16日
使用理由	原発性肺高血圧症
調剤時の工夫及び留意事項	特になし
薬の管理者への情報提供	特になし

図 5-1 ミダゾラム注射液（経口投与）

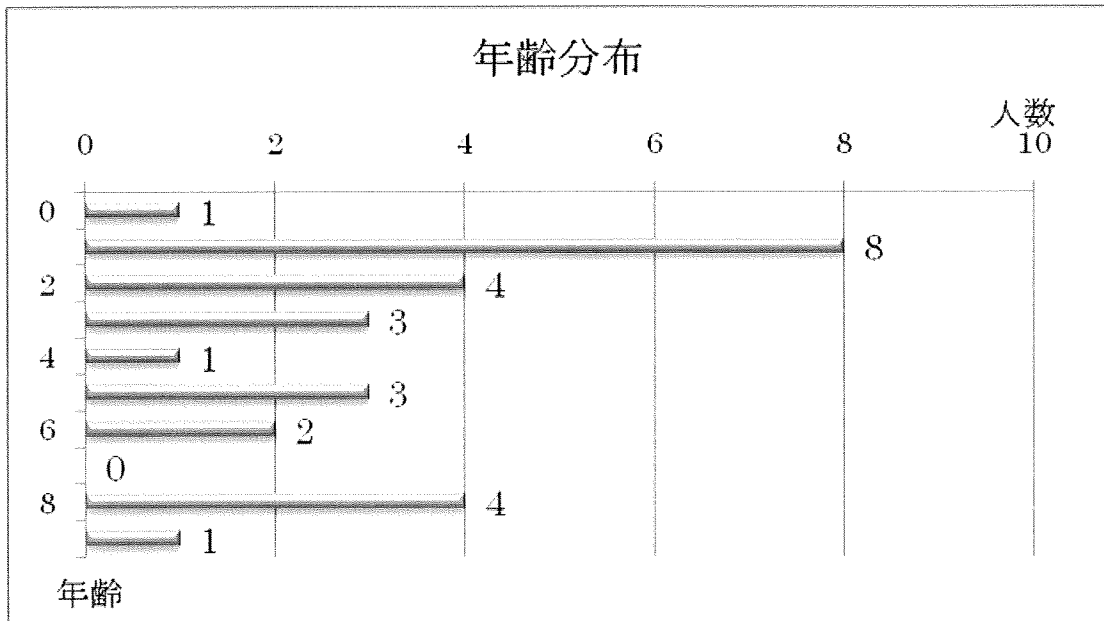


図 5-2 ミダゾラム注射液（経口投与）

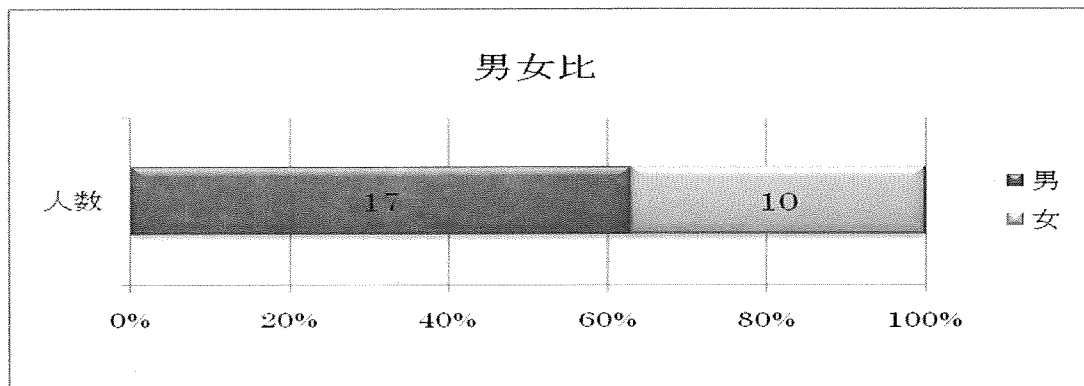


図 5-3 ミダゾラム注射液（経口投与）

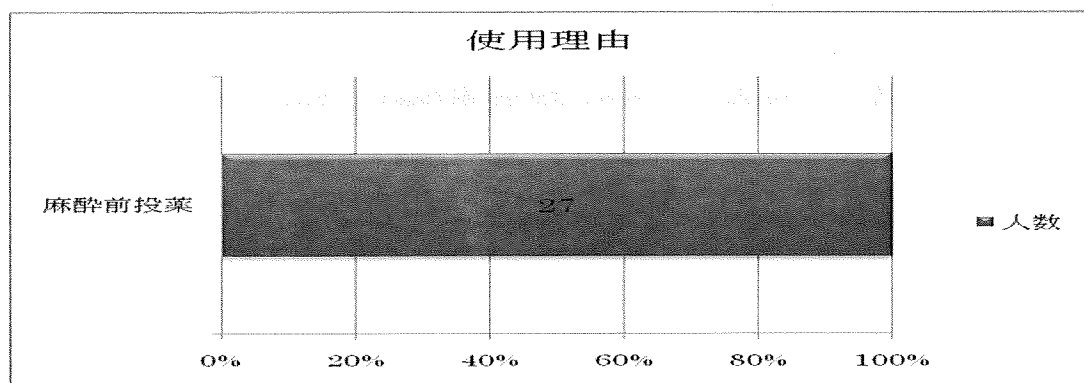


図 5-4 ミダゾラム注射液 (経口投与)

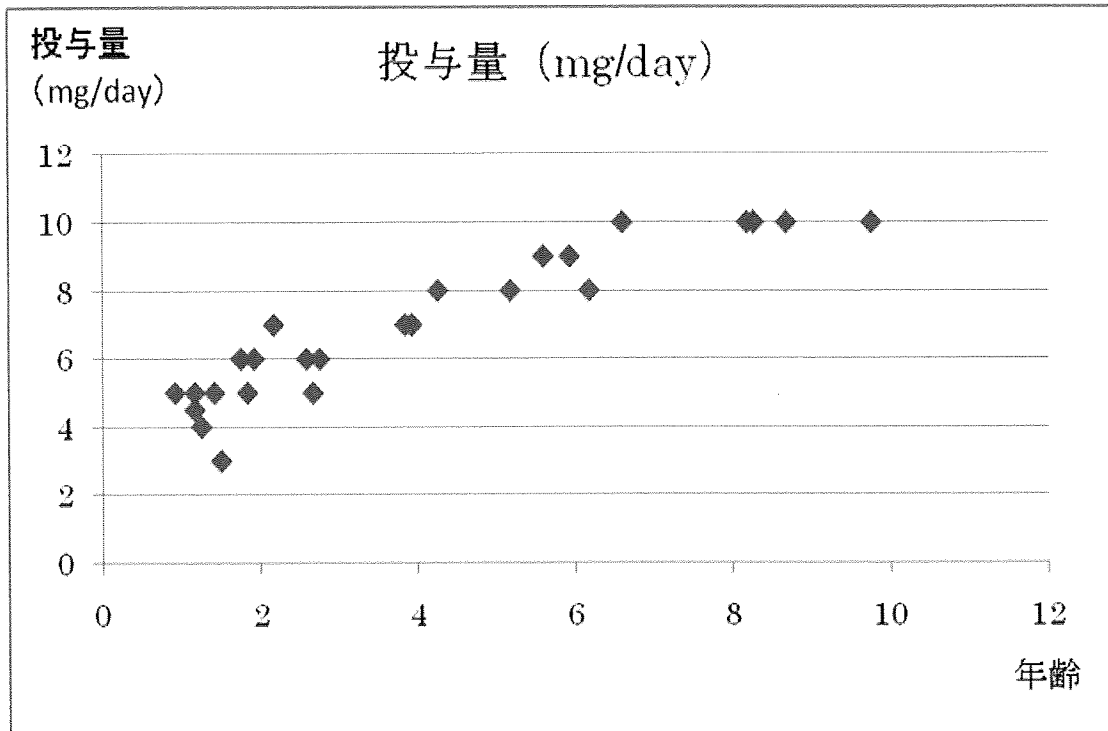


図 5-5 ミダゾラム注射液 (経口投与)

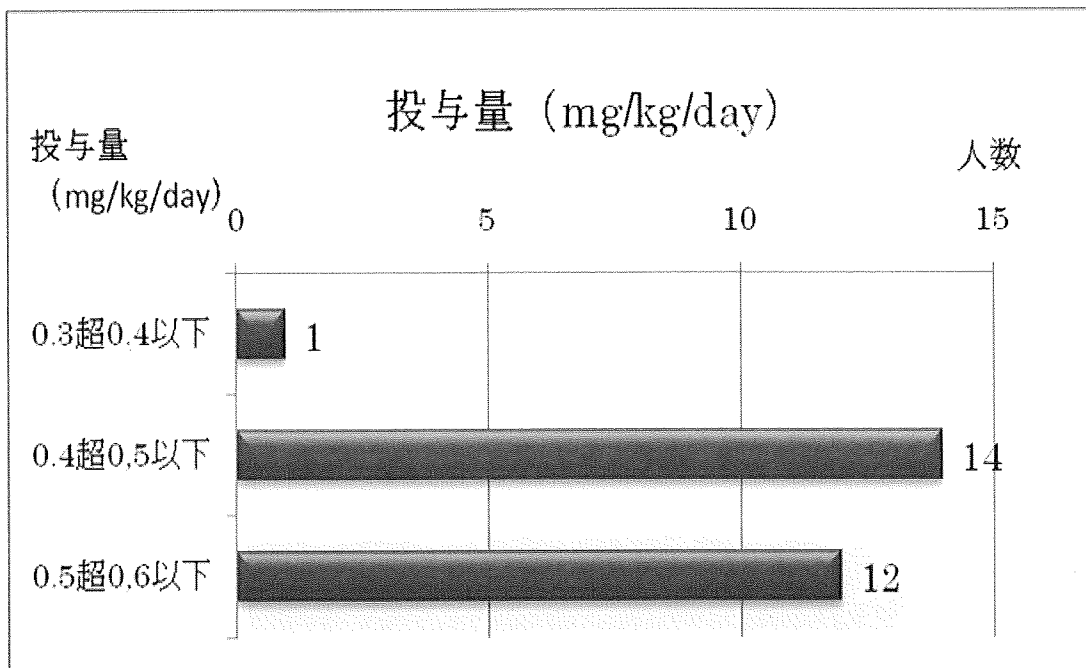


図 5-6 ミダゾラム注射液（経口投与）

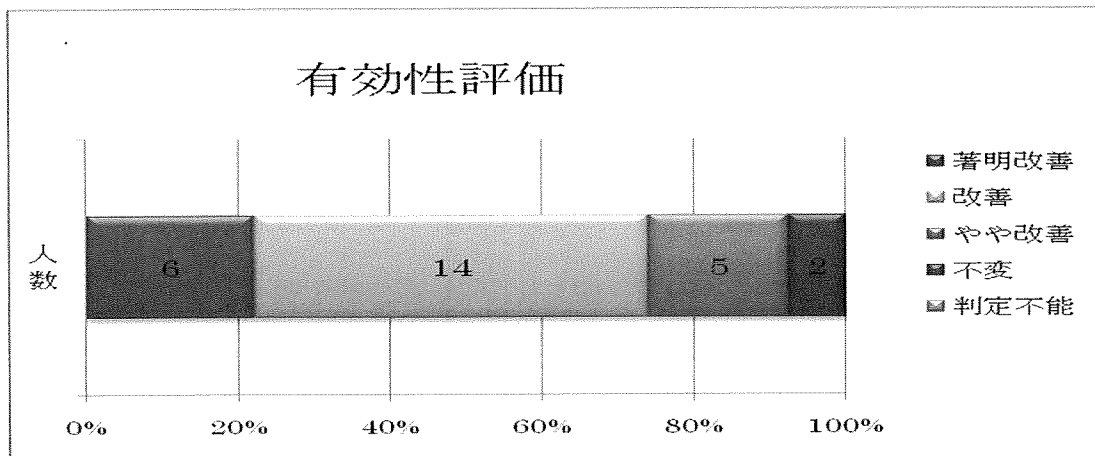


図 5-7 ミダゾラム注射液（経口投与）

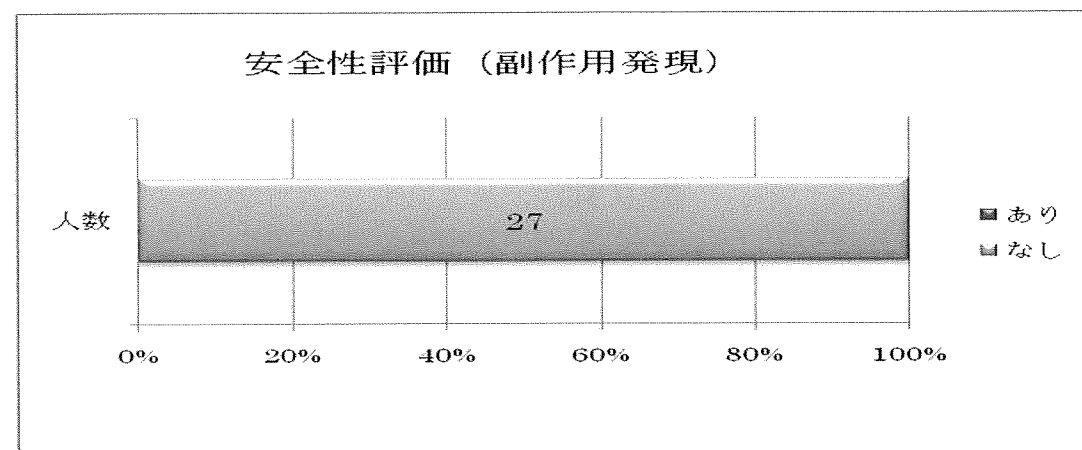


図 5-8 ミダゾラム注射液（経口投与）

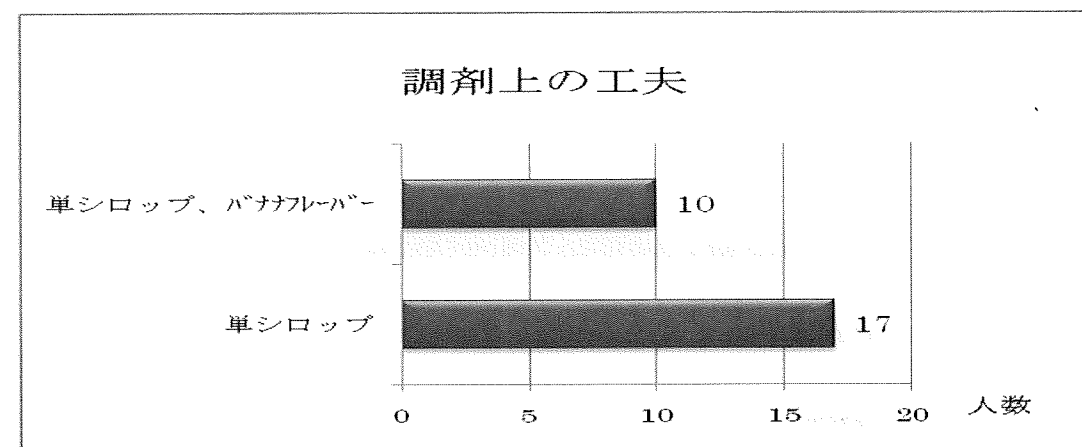


図 6-1 クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

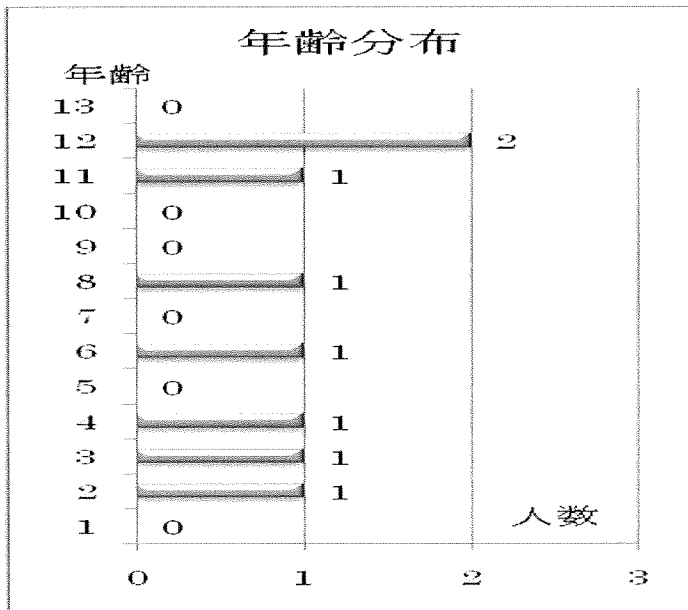


図 6-2 クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

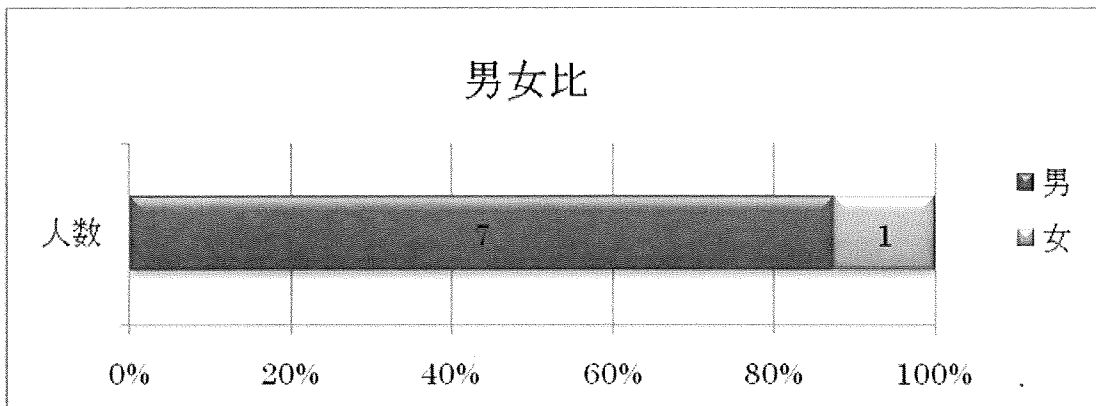


図 6-3 クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

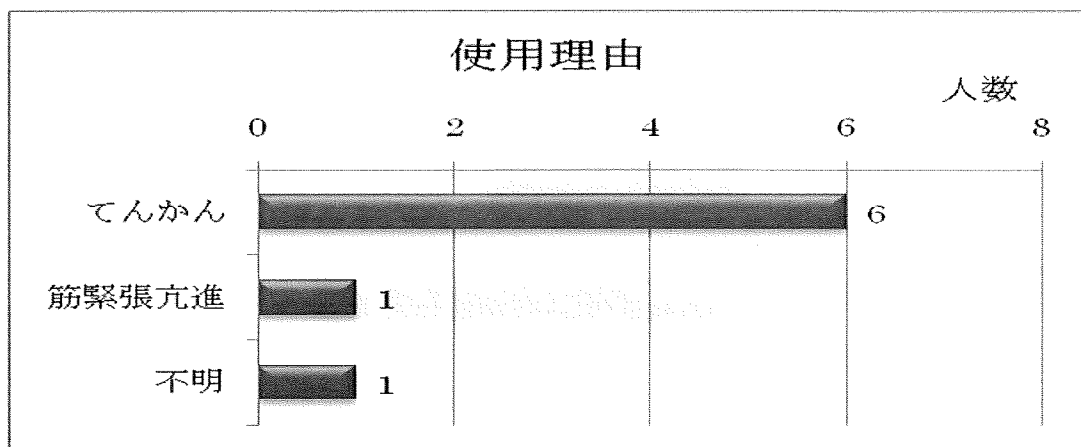


図 6-4

クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

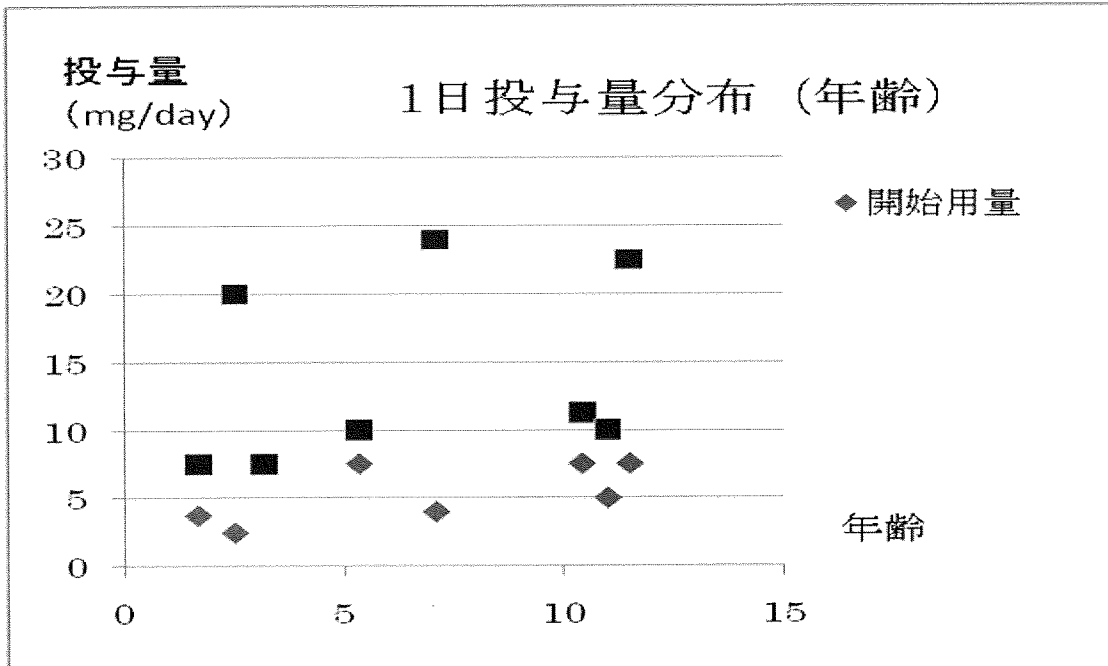


図 6-5

クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

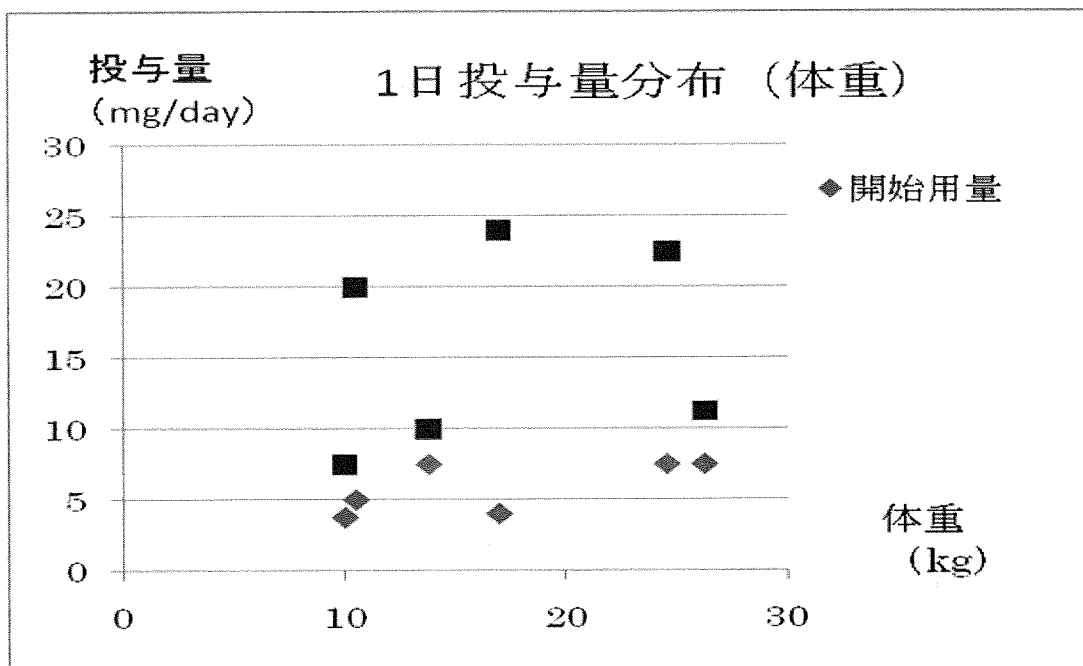


図 6-6 クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

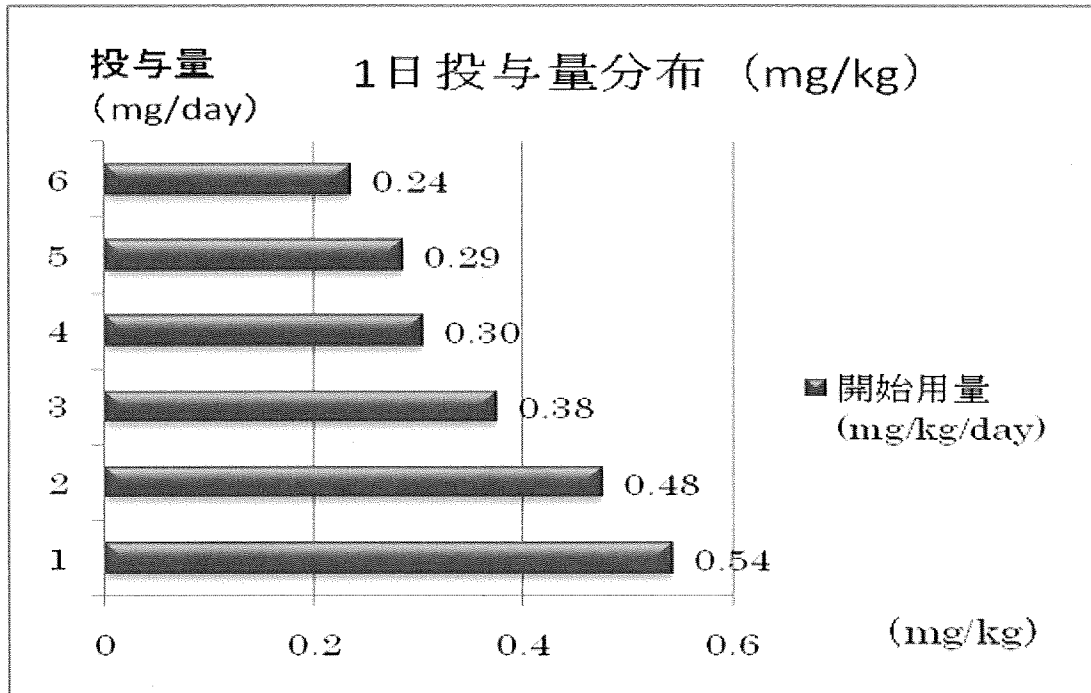


図 6-7 クロラゼブ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

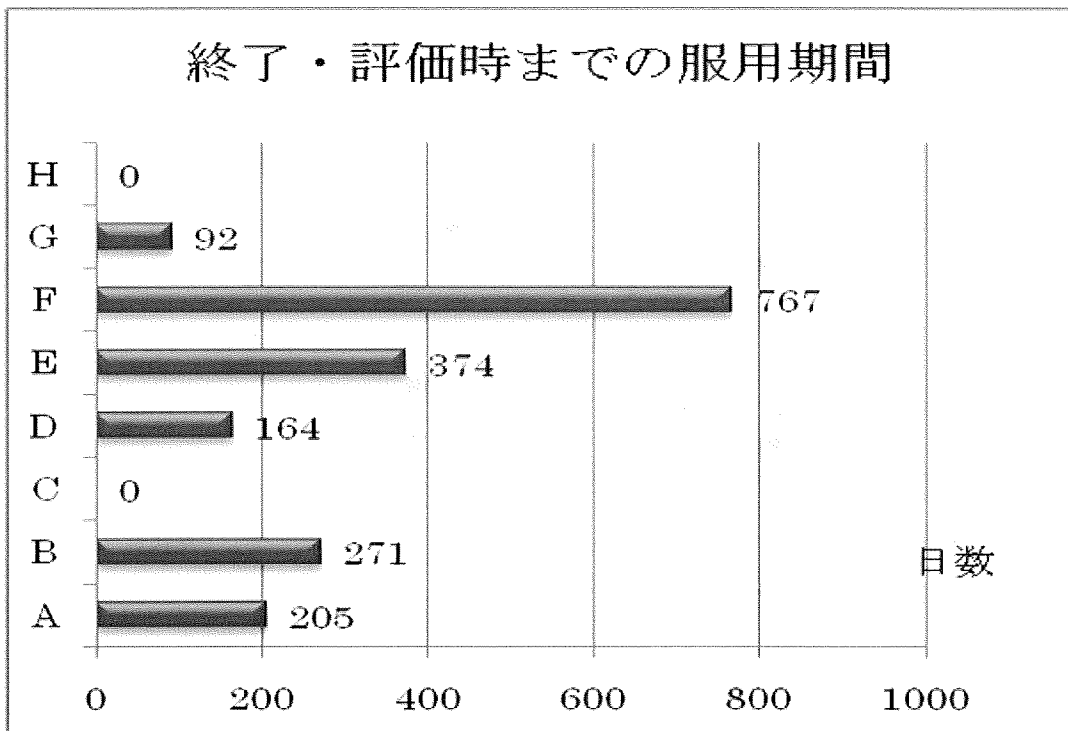


図6-8 クロラゼブ酸二カリウムカプセル（粉砕・脱カプセル投与）

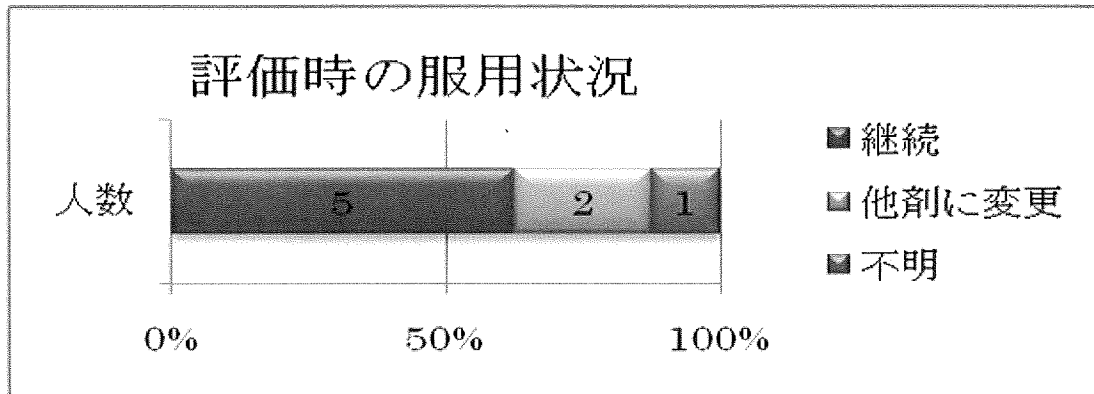


図6-9 クロラゼブ酸二カリウムカプセル（粉砕・脱カプセル投与）

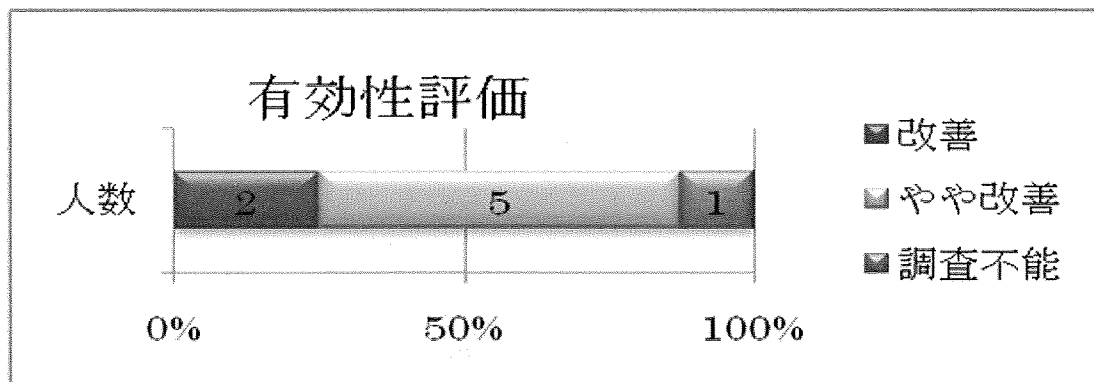


図6-10 クロラゼブ酸二カリウムカプセル（粉砕・脱カプセル投与）

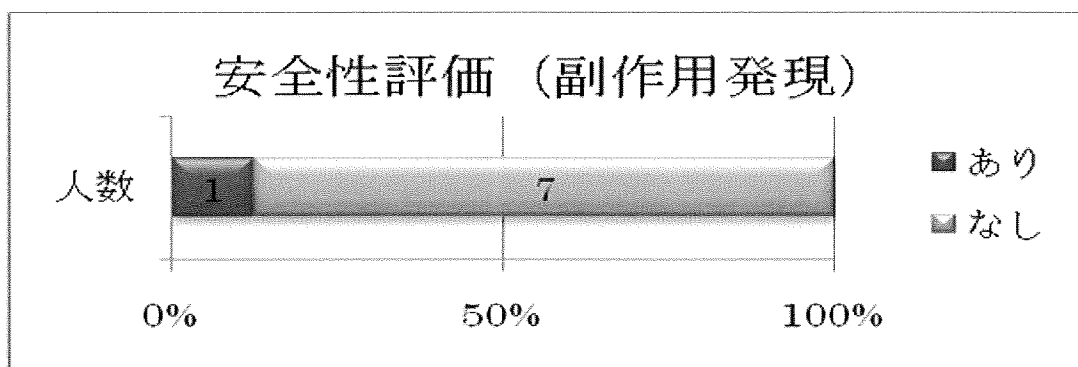


図 6-11 クロラゼブ酸二カリウムカプセル（粉碎・脱カプセル投与）

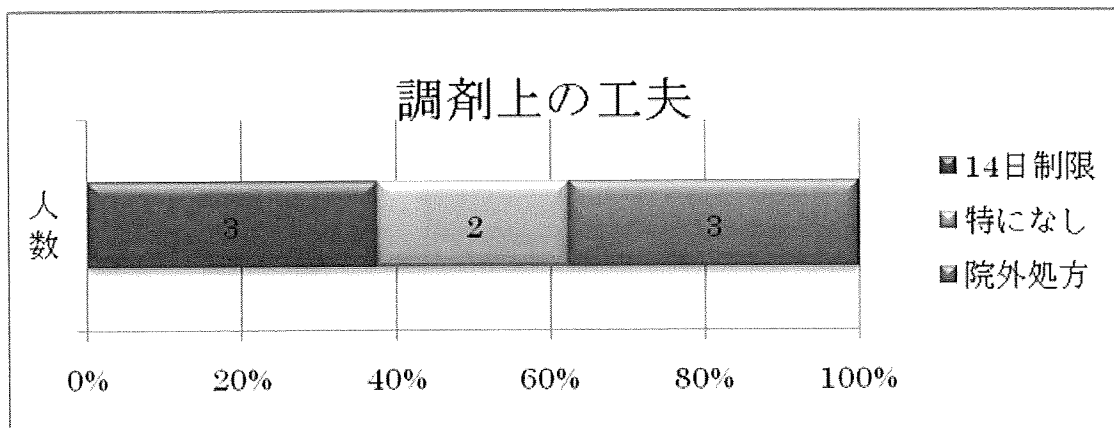


図 6-12 クロラゼブ酸二カリウムカプセル（粉碎・脱カプセル投与）

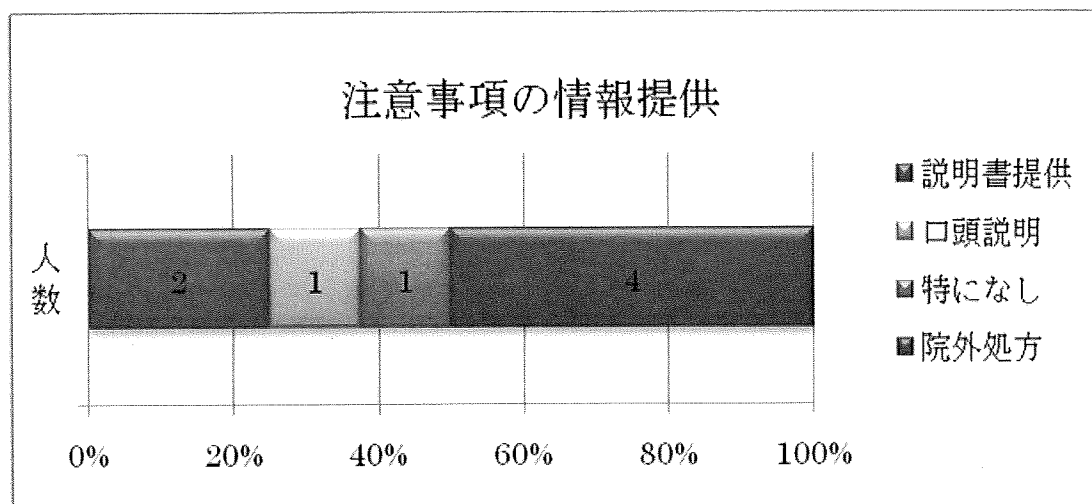


図 6-13

クロラゼプ酸二カリウムカプセル (粉碎・脱カプセル投与)

副作用症例	
副作用名	眠気 (因果関係不明)
重篤度・転記	軽微・回復
発現後の調査薬	そのまま継続
年齢・体重	11 歳・不明
1 日投与量	5mg～10mg
発現までの日数	42 日
使用理由	難治性てんかん
調剤時の工夫及び留意事項	調剤日数を 1 4 日に制限する。
薬の管理者への情報提供	注意事項が記載された説明書を渡す

図 7-1

ワルファリンカリウム錠			
製 品 情 報	粉碎可否	△：遮光保存（光により黄色に着色し、含量が低下するため）、防湿保存（ワルファリン錠）	第5版 錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック（じほう 2008年7月）
	安定性	光（20,000Lx）×60hr：含量64%に低下 *分包品（ワルファリン錠粉碎）	Warfarin の適正使用情報第3版（エーザイ、2009年8月）
	小児投与	・小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	ワルファリン錠添付文書（エーザイ、2009年2月）
		・目標 INR:2~3 1才未満は0.32mg/kg 11~18才で0.09mg/kg	Warfarin の適正使用情報第3版（エーザイ、2009年8月）*添付文書記載なし
	副作用	頻度調査なし	
調 査 結 果	使用理由	血栓塞栓症、川崎病、術後血栓予防など	
	有効性	改善以上 84.8%（84/99例）	
	安全性	副作用発現：3例（出血2例、肝障害1例）/99例	
	対策	実施：42例（遮光、注意喚起など） なし：38例 不明：19例	

図 7-2

プロプラノロール塩酸塩錠			
製品情報	粉砕可否	× : 苦味あり。光により着色する。粉砕時のデータなし (インデラル錠)	第5版 錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック (じほう 2008年7月)
	安定性	25℃/60%RH 下,60万 Lx・1hr : 外観変化あり (錠剤無包装)	インデラル錠インタビューフォーム (アストラゼネカ, 2009年9月)
		太陽光下・室内保存 : 2週間で黒色変化 (錠剤粉砕物)	上井幸司ら ; 東北薬科大学研究誌、51,117-123 (2004)
	小児投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	インデラル錠添付文書 (アストラゼネカ, 2009年9月)
	臨床効果 (有効以上)	本態性高血圧症 499/879 (56.8%) 狭心症 84/129 (65.15%) 不整脈 151/268 (56.3%)	インデラル錠インタビューフォーム (アストラゼネカ, 2009年9月)
	副作用	3.6% (403/11,303例) *使用成績調査	インデラル錠インタビューフォーム (アストラゼネカ, 2009年9月)
調査結果	使用理由	発作性頻拍の予防、期外収縮、ファロー四徴症など	
	有効性	改善以上 71.4% (55/77例)	
	安全性	副作用発現なし (77例中)	
	対策	実施 : 28例 (乾燥剤、注意喚起など) なし : 34例 不明 : 15例	

図 7-3

ベラプロストナトリウム錠			
製品情報	粉砕可否	× 低含量製剤であるため。強い刺激性あり (ドルナー錠) × 吸湿性が強いため。(プロサイリン錠)	第5版 錠剤・カプセル剤粉砕 ハンドブック (じほう 2008年7月)
	安定性	75%RH40°C6 ヶ月開放：乾燥減量に 3.0~3.5%の増加がみられた。(錠剤)	プロサイリン錠インタビュー フォーム(科研製薬、2009年 8月)
		3000Lx6 ヶ月：含有量 5.3%低下(錠剤粉砕 物)	堤きく江ら；薬学雑誌 128, 965-970 (2008)
	小児投与 量	小児等に対する安全性は確立していない(使 用経験がない)。	プロサイリン錠添付文書(科 研製薬、2009年8月)
	臨床効果	原発性肺高血圧症： 中等度改善以上 38.1% (8 例/21 例)	プロサイリン錠インタビュー フォーム(科研製薬、2009年 8月)
	副作用	4.92% (370/7,515 例) *使用成績調査	プロサイリン錠インタビュー フォーム(科研製薬、2009年 8月)
調査結果	使用理由	肺高血圧症、心室中隔欠損など	
	有効性	改善以上 55.0% (61/111 例)	
	安全性	副作用発現 1 例(血小板減少) / 111 例	
	対策	実施：32 例(日数制限、乾燥剤、注意喚起など) なし：63 例 不明：16 例	

図 7-4

ミダゾラム注射液			
製品情報	効能・効果	1) 麻酔前投薬 2) 全身性麻酔の導入及び維持 3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静	ドルミカム注射液添付文書（アステラス、2009年11月）
	用法	皮下注射、静脈注射	ドルミカム注射液添付文書（アステラス、2009年11月）
	副作用	4.7%（199／4,240例） *使用成績調査（麻酔前投薬）	ドルミカム注射液添付文書（アステラス、2009年11月）
調査結果	使用理由	麻酔前投薬（27例全例）	
	有効性	改善以上 74.1%（20／27例）	
	安全性	副作用発現なし（27例中）	
	対策	実施：27例（苦み対策：単シロップ、バナナフレーバー添加）	

図 7-5

クロラゼブ酸二カリウムカプセル			
製品情報	粉碎可否	× 吸湿性高い、苦味あり（メンドンカプセル）	第5版 錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック（じほう2008年7月）
	安定性	25℃・75%RH 保存条件下では1ヶ月目に着色変化が認められた。	メンドン 7.5mg インタビュアーフォーム（アボットジャパン、2008年7月）
	小児投与量	本剤の小児等に対する安全性は確立していない。小児，特に乳・幼児には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ，慎重に投与すること。〔乳・幼児では本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。〕	メンドン 7.5mg カプセル添付文書（アボットジャパン、2009年9月）
	臨床効果	部分発作治療における補助薬剤（適応外） 9-12歳：初期量1回7.5mg1日2回まで 最大60mg/日まで	厚労科研「小児等の特殊患者に対する医薬品の製造改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成17年度成果資料（主任研究者：伊藤 進）
	副作用	7.9% (796/11,333例) *承認時及び使用成績調査	メンドン 7.5mg インタビュアーフォーム（アボットジャパン、2008年7月）
調査結果	使用理由	てんかん、筋緊張亢進など	
	有効性	改善以上 25.0% (2/8例)	
	安全性	副作用発現 1例（眠気）/8例	
	対策	実施：3例（注意喚起など） なし：2例 不明：3例	

剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の

収集・伝達方法の検討 研究計画書

研究課題：小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究（平成 19 年度厚生労働科学研究）

分担研究：剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集・伝達方法の検討

主任研究者：石川洋一 国立成育医療センター

分担研究者：寺門浩之 国立がんセンター中央病院

研究概要

小児が服薬困難なため投与できない医薬品の剤形変更や投与経路変更における投薬状況、投薬後の副作用等の安全性情報、効果に関する有効性情報は、製薬企業においては収集が不十分で情報が殆んどない。本研究では、それを施設が主体となって収集評価を行うシステム構築が可能か、全国34小児医療施設の協力で調査する。

本研究により医薬品が小児に投与しやすく、有効かつ安全に使用できる体制作りに向けた情報収集システム構築が進展するものと期待され、将来的には収集された情報で添付文書改訂を行い小児の医薬品適正使用の推進を図りたい。

1. 研究の目的

小児用剤形の医薬品は製薬企業から十分に患者のニーズに合った形で供給されているとはいえ、医療機関ではしばしば剤形変更や投与経路変更などによる投与が行われている。しかし、これらの剤形変更や投与経路変更により投与された医薬品についての安全性及び有効性の情報は、製薬企業においては積極的に収集されておらず十分な情報がないのが現状である。今回、本厚生労働科学研究班の小児薬物療法ネットワークを使用して、剤形変更や投与経路変更における投薬状況、投薬後に発生した副作用等の安全性情報、効果に関する問題点の指摘等の有効性情報の調査収集を行い、その評価と、それらの情報の収集伝達方法についての検討も行う。

本研究により現在小児用剤形がない医薬品が、小児に投薬しやすく有効かつ安全に使用できる体制作りを進める中で、安全性の確保に向けたシステム構築が進展するものと期待される。

本調査では剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報の収集を行う。

2. 調査対象施設

小児薬物療法ネットワーク協力施設：34施設（調査対象施設一覧参照）

3. 調査期間

1) 調査期間 平成20年2月1日～平成21年7月31日 *下線部 H20/8/29 改訂

2) 登録期間 平成20年2月1日～平成21年3月31日 *下線部 H20/8/29 改訂

*各施設における調査は、施設での準備が整い次第の開始とする。

*調査は、原則として登録期間中に投与を開始した症例を対象としたプロスペクティブ調査とするが、過去に調査対象薬を服用した全症例の調査が可能である施設においては、連続した症例を調査対象とすることを条件としてレトロスペクティブ調査も可能とする。その場合の調査期間は、平成19年4月1日以降とする。

4. 対象症例

① 16歳以下で、対象医薬品を新たに剤形変更又は投与経路変更して服用した患者

*次の場合も対象症例として取り扱う

- ・対象医薬品は以前より服用していたが、新たに剤形変更を行って服用した場合
- ・過去に服用したことがあるが服用を中止してから1ヶ月以上経過し、新たに服用を開始した場合

5. 対象医薬品

- ① ワルファリンカリウム錠（ワーファリン錠 1mg 等） 粉砕投与
- ② ミタゾラム注射液（ドルミカム注射液 10mg 等） 経口投与
- ③ プロプラノロール塩酸塩錠（インデラル錠 10mg 等） 粉砕投与
- ④ ベラプロストナトリウム錠（ドルナー錠 20 μ g、プロサイリン錠 20 等）粉砕投与
- ⑤ クロラゼブ酸ニカリウムカプセル（メンドン 7.5mg） 粉砕・脱カプセル投与

（対象医薬品の選択理由）

平成17年度に本研究班の分担研究「小児薬物療法における剤形変更調査（分担研究者：加藤裕久）」において実施された剤形変更調査において、ある程度の報告件数があった医薬品のうち、有効性・安全性の確認が必要と考えられるもの。（5成分）

- ①報告件数の一番多かったもの：ワーファリン錠
- ②投与経路変更医薬品のうち一番報告件数の多かったもの：ドルミカム注射液
- ③報告件数の多かったもののうち、製造会社において剤形変更（粉砕）不可とされているもの：インデラル錠、ドルナー錠、プロサイリン錠、メンドン

6. 目標症例数

各対象医薬品毎に100例（各調査協力施設において、各対象医薬品毎に5症例以上）

*各調査協力施設においての各対象医薬品毎の6症例以上の調査は任意とするが、レトロスペクティブ調査が可能な施設においては、多症例の調査をお願いしたい。

7. 登録方法

本調査は、中央登録方式にて症例を登録し、更に服用開始から3ヶ月間の患者の状況を調査して Web 画面より入力する。具体的な調査方法は以下のとおりとする。

【WEB入力システムへのログイン】

症例情報の入力はインターネットホームページ「剤形変更医薬品の投薬後の安全性